Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Effekt von intravenöser Nifedipininfusion auf Hämodynamik, Coronarweite und Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEFAN WAGNER
aus Köln

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0053

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Effekt von intravenöser Nifedipininfusion auf Hämodynamik, Coronarweite und Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEFAN WAGNER
aus Köln

1987

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. K. R. Karsch
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Heuser

gedruckt 1987 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	3
2.1.	Patienten und Durchführung	3
2.1.1.	Patienten	3
2.1.2.	Durchführung	4
2.2.	Methoden	5
2.2.1.	Druckmessungen im rechten Herzen, Bestimmung der Herzfrequenz	5
2.2.2.	Druckmessungen im linken Herzen	6
2.2.3.	Bestimmung der diastolischen Compliance	7
2.2.4.	Linksventrikuläres Angiogramm	7
2.2.5.	Regionale Wandfunktion	9
2.2.6.	Koronarweite und Stenosegrad	9
2.2.7.	Statistik	10
3.	ERGEBNISSE	11
3.1.	Herzfrequenz und Drucke im großen Kreislauf	11
3.2.	Ventrikelvolumina und globale Funktionsparameter	17
3.3.	Regionale Wandfunktion	19
3.4.	Diastolische Funktionsparameter	21
3.5.	Koronararterien	23
4.	DISKUSSION	26
5.	ZUSAMMENFASSUNG	31
6.	TABELLARISCHER ANHANG	33
7.	LITERATURVERZEICHNIS	42

1. EINLEITUNG

Die Entdeckung des Kalzium-Antagonismus im Jahr 1964 bedeutete einen wesentlichen Einschnitt für die Therapie der koronaren Herzkrankheit und ermöglichte weitere Erkenntnisse für das Verständnis der Wirkungsweise herzwirksamer Medikamente (9).

Zu den wichtigsten und klinisch am meisten erprobten Kalziumantagonisten zählen Verapamil, Diltiazem und Nifedipin. Im Vergleich zu den beiden anderen Kalziumantagonisten erlangt Nifedipin seine Bedeutung insbesondere dadurch, daß es keine Wirkung auf das spezifische Reizleitungssystem des Herzens entfaltet (5). In zahlreichen Studien ist die antianginöse Wirksamkeit von oral zugeführtem Nifedipin belegt (4, 6, 8, 12, 12, 25). An Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersuchte man die Auswirkungen des Kalziumantagonisten auf die Hämodynamik bei oraler Gabe. Die Entlastung des Herzens wird auf eine Senkung der Nachlast durch Verminderung des peripheren Widerstandes zurückgeführt, die verbunden ist mit einer reflektorisch kompensatorischen Zunahme der Herzfrequenz (13, 15, 20, 21). Dabei liegt der antianginösen Wirkung von Nifedipin keine Abnahme des myokardialen Sauerstoffbedarfes zugrunde (29). In anderen Studien versuchte man den Einfluß von Nifedipin auf die Koronargefäße und die Koronardurchblutung aufzuzeigen. Hierbei scheint die lokale Nifedipindosis entscheidend für vasodilatatorische Effekte und Steigerung des Koronarflusses. Intrakoronare Gabe bewirkt eine Koronardilatation (18) und Zunahme des Koronarflusses (15, 29, 34), intravenöse Gabe jedoch nur eine kurze initiale Flußzunahme (3, 15). Einzig bei Patienten mit exzentrischen Stenosen konnte eine Abnahme des Stenosediameters nach oraler Nifedipingabe nachgewiesen werden (28). Somit scheint bei intravenöser Nifedipingabe eine Änderung der regionalen Durchblutungsverhältnisse nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dennoch wird, insbesondere bei Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion, eine deutliche Besserung globaler Funktionsparameter erreicht. Dabei kommt es zu einer Abnahme

der linksventrikulären Volumina und des enddiastolischen Drukkes sowie zu einer Zunahme der Ejektionsfraktion (21).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die hämodynamischen Änderungen nach intravenöser Nifedipingabe zu erfassen und den Einfluß von Nifedipin auf die regionale Wandfunktion, den Koronargefäßdurchmesser und auf diastolische Funktionsparameter bei Patienten mit instabiler Angina pectoris zu bestimmen. Da bisher nur wenig Erfahrung mit der parenteralen Gabe von Nifedipin besteht, sollte versucht werden, einen besseren Einblick in den Wirkungsmechanismus des Kalziumantagonisten zu gewinnen.

2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten und Durchführung

2.1.1. Patienten

Bei 16 Patienten, 14 Männer und 2 Frauen, wurde zur Klärung einer instabilen Angina pectoris eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Das Alter der Patienten betrug zwischen 46 und 64 Jahren, im Mittel 55 $\pm$ 6,6 Jahre.

Definiert wurde die instabile Angina pectoris als in Ruhe auftretende Angina pectoris Anfälle mit vorübergehenden ST-Veränderungen im EKG ohne neu aufgetrende EKG-Zeichen eines transmularen Infarktes und ohne Anstieg der infraktspezifischen Enzymserumspiegel (2).

Als weiteres Kriterium für die Aufnahme in das Patientenkollektiv wurden angiographisch nachweisbare höhergradige Stenosierungen im Bereich der großen Koronararterien gefordert. 9 Patienten wiesen einen 3-Gefäßbefall, 5 einen 2-Gefäßbefall und 2 Patienten einen 1-Gefäßbefall auf. Die rechte Koronararterie war bei 13 Patienten, die linke Koronararterie bei einem Patienten im Stamm betroffen. Im Ramus interventriculus anterior fanden sich bei 12 Patienten, im Ramus circumflexus bei 10 Patienten Gefäßverengungen.

In der Anamnese ließen sich bei 12 Patienten frühestens 6 Monate vor der Untersuchung klinisch belegte Infarktereignisse feststellen.

Das Beschwerdebild bei Aufnahme umfaßte, individuell unterschiedlich, den gesamten Symptomkomplex der typischen Angina pectoris Symptomatik. Die Patienten klagten über in den letzten Wochen zunehmende retrosternale Schmerzen, auch in Ruhe auftretend, mit Ausstrahlung in einen oder in beide Arme und in drei Fällen über Schmerzwahrnehmungen im Rücken bis in das Genick ziehend.

Zwei Patienten berichteten über zusätzliche vegetative Begleiterscheinungen mit Erbrechen, Übelkeit und Schweißausbrüchen.

Aufgrund der schweren Symptomatik mußte bei 7 Patienten eine intravenöse Nitrattherapie bis zum Beginn der Untersuchung fortgesetzt werden.

2.1.2. Durchführung

Allen Patienten wurde während der Untersuchung 2 mg Nifedipin über eine Stunde intravenös appliziert. Das Nifedipin wurde den Patienten mittels Perfusor via Tropfenzähler und lichtgeschütztem Infusionsbesteck über eine oberflächliche Armvene zugeführt. 1 mg wurde innerhalb der ersten zehn Minuten, ein weiteres in den verbleibenden fünfzig Minuten infundiert.

Alle Patienten hatten bis mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung kein Nifedipin mehr zu sich genommen. Eine Ventrikulographie und anschließende selektive Koronarangiographie wurde unmittelbar vor und nach einstündiger Nifedipingabe durchgeführt.

Hämodynamische Druckparameter wurden kontinuierlich in fünf Minuten Abständen registriert.

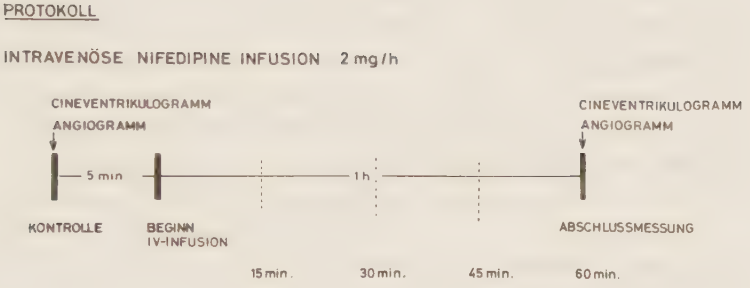

Abb. 1: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes. Cineventrikulogramm vor und nach einstündiger Nifedineinfusion. Intravenöse Gabe von Nifedipine mit 1 mg in den ersten 10 min. und 1 mg in den verbleibenden 50 min.

2.2. Methoden

2.2.1. Druckmessungen im rechten Herzen, Bestimmung der Herzfrequenz

Zur Bestimmung der Druckparameter im kleinen Kreislauf wurde ein Swan-Ganz Balloneinschwemmkatheter Charrière 7 F verwandt. Nach Seldinger-Technik (30) wurde der dreifachlumige Katheter von der Vena femoralis via rechter Vorhof in der Arteria pulmonalis plaziert.

Als wesentliche Parameter im Rahmen der Druckmessungen wurden die registrierten Werte in Systole und Diastole der A. pulmonalis verwandt, um Aussagen über die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf zu gewinnen. Das Prinzip der Druckmessung beruht auf der Übertragung des Druckes von der Katheterspitze über eine Flüssigkeitssäule im Katheter auf eine Druckwandlermembran. Die Auslenkung dieser Membran bewirkt die Umwandlung des mechanischen Druckablaufes in eine Wider-

standsänderung proportional zur Druckänderung. Für die Untersuchung wurde ein P 23 Statham-Transducer benutzt. Die elektrischen Signale wurden von einem Siemens Inkjet 8 Kanal Rekorder kontinuierlich in fünf Minuten Abständen registriert.

Die Herzfrequenz wurde fortlaufend aus einer Oberflächen-EKG-Ableitung bestimmt.

2.2.2. Druckmessungen im linken Herzen

Für die Darstellung des linken Ventrikels, der Koronararterien sowie für die Messung der hämodynamischen Parameter verwandte man die gebräuchlichen Techniken der Herzkatheterisierung nach Judkins (14) und Sones (32). Nach Punktion der A. femoralis bzw. der A. brachialis wurde ein 8 F Katheter über die Aorta abdominalis bzw. A. subclavia retrograd unter Röntgenkontrolle in die Aorta ascendens vorgeschoben und entweder im linken Ventrikel, den Koronarostien oder der Aorta ascendens plaziert.

Bei acht Patienten wurde zur Bestimmung des linksventrikulären Druckes ein Millar Pigtail Katheter Tip Manometer 8 F benutzt. Bei den anderen acht Patienten erfolgten die Druckmessungen mit einem P 23 Statham Transducer.

Der linksventrikuläre Druck wurde simultan zu der Cineventrikulographie zusammen mit kameragesteuerten Synchronimpulsen mit einem Papiervorschub von 100 mm/sec aufgezeichnet. Zur besseren Darstellung des diastolischen Druckverlaufs entsprachen 5 cm Zeigerausschlag 40 mm Hg Druckanstieg.

Den mittleren Aortendruck (P_m) erhielt man nach Messung des Maximums in Systole und des Minimums in Diastole (P_s, P_d) als arithmetisches Mittel des diastolischen Druckes plus der Hälfte der Blutdruckamplitude gemäß : $P_m = P_d + 1/2 (P_s - P_d)$.

2.2.3. Bestimmung der diastolischen Compliance

Die Erfassung der Steifigkeit des linken Ventrikels diente als weiteres Maß für die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit der linken Herzkammer bei Patienten mit instabiler Angina pectoris. Bei acht Patienten, bei denen der linksventrikuläre Druck mit Hilfe des Millar Katheter Tip Manometers abgeleitet wurde, konnte die genaue Bestimmung des diastolischen Druckverlaufs und dp/dV als Maß für die Ventrikelsteifigkeit erfolgen. In Anlehnung an die Methode von Strauer (33) berechnete man den Quotienten aus Druckzunahme während des enddiastolischen Druckanstieges dividiert durch die dazugehörige Volumendifferenz (dp/dV). Zeitlich ließen sich die gemessenen Druckwerte den jeweilig entsprechenden Volumina durch die oben beschriebene getriggerte Druckregistrierung zuordnen. Zur Ermittlung der linksventrikulären Compliance ist dp/dV nach Strauer (33) hinreichend genau. Ferner wurde die Zeit (τ) von Beginn bis zum Erreichen des maximalen Druckabfalls (dp/dt_{min}) als Maß für die linksventrikuläre Relaxation bestimmt.

2.2.4. Linksventrikuläres Angiogramm

Der Herzkatheter wurde nach den oben beschriebenen Techniken im linken Ventrikel plaziert. Die Kontrastdarstellung des Herzbinnenraumes erfolgte durch Injektion einer 76 % Jodsalzlösung (Urografin^{R}). Die Injektionsvolumina pro Untersuchung betrugen durchschnittlich ca. 25 ml mit einer durchschnittlichen Flowrate von ca. 8 ml/min. Für die Beurteilung der Kammerfunktion, das Erkennen von pathologischen Wandmotilitäten sowie der selektiven biplanen Darstellung der rechten und linken Herzkranzarterie wurden simultan zwei Standardprojektionen, mit 90° senkrecht aufeinanderstehenden Ebenen, von einem Magnetspeicher über einen 7 Zoll Bildverstärker auf einen 35 mm Kinofilm aufgenommen. Die Filmgeschwindigkeit betrug 50 Bilder pro Sekunde. Die Cineventrikulographie führte man biplan in 30° RAO und 60° LAO durch.

Die Auswertung erfolgte nach dem Siemens AVD-Auswerteprogramm. Aus den biplanen Cineventrikulogrammen wurden mittels Bild zu Bild-Analyse die Volumina nach der Flächen-Längen-Methode nach Dodge et al. (7) bestimmt. Diese Methode geht von einem Ellipsoid als Modell des linken Ventrikels aus. Man nimmt an, daß das Volumen der linken Kammer durch ein fiktives Ellipsoid annähernd approximiert werden kann, dessen Koordination sich aus Fläche der Projektionen und Längsachse in zwei Projektionen errechnen lassen. Zur Volumenbestimmung mit dem Computer-assistierten System wurden die Umrisse des linken Ventrikels über ein graphisches Tablett digitalisiert. Als Kalibrierung diente eine Metallkugel bekannter Dimension, die vor jeder Angiographie unter gleicher Ausrichtung der Röntgenanlage gefilmt wurde. Für die Analyse wurde eine Vielbildstudie benutzt, bei der jedes zweite Bild einer Herzaktion von Diastole zu Diastole gezeichnet wurde. Da eine Beeinflussung der Volumina nach 3 - 5 Schlägen durch das injizierte Kontrastmittel auftritt (16), wurde nur die zweite oder dritte Aktion berücksichtigt. Nicht verwertet wurden Extrasystolen, postextrasystolische Schläge oder schlecht kontrastierte Bilder. Eine mitaufgezeichnete Einzelbildnummerierung gestattete denselben Herzzyklus aus beiden Projektionen zuzuordnen.

Berechnet wurden enddiastolischer Volumenindex (EDVI), endsystolischer Volumenindex (ESVI), Schlagvolumenindex (SVI) und Ejektionsfraktion (EF). Die Auswertung wurde zur Bestimmung der interindividuellen Abweichung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina von einem zweiten unabhängigen Beobachter mit Hilfe einer Zweibildstudie durchgeführt.

Die Regressionskonstanten der Regressionsanalyse aus beiden Volumina betrugen für den EDVI 0,970 (vor Nifedipin) bzw. 0,985 (nach Nifedipin) und für den ESVI 0,934 bzw. 0,997. Für die Resultate wurde der Mittelwert aus beiden Bestimmungen verwendet.

2.2.5. Regionale Wandfunktion

Die Darstellung des linken Ventrikels in RAO- und LAO-Projektion ermöglicht die Beurteilung der Motilität lokaler Wandareale.

Für die Erfassung der regionalen Funktionszustände der linken Herzkammerwand wurde das Siemens-AVD-Auswerteprogramm verwendet, das nach der Methode der radialen Bewegungsanalyse arbeitet. Hierbei wurde die Längsachse der linken Herzkammer vom Ansatz der Aortenklappe bis zur Herzspitze durch einen zentralen Massenschwerpunkt gelegt. Ausgehend von diesem Massenschwerpunkt wurden in beiden Projektionen jeweils 90 Radien in 4° Intervallen konstruiert. Berechnet wurde die systolische Flächenreduktion der zwischen den Radien gelegenen Flächen. Dieses Modell gewährleistet eine hohe Sensitivität zur Erkennung und Quantifizierung von anterolateralen, inferioren und posterolateralen Funktionsstörungen (17). Die gesamte Ventrikelcirumferenz wurde entsprechend den Empfehlungen der American Heart Association (1) in mehrere Segmente unterteilt.

Diesen Segmenten ordnete man jeweils die entsprechenden Radialsegmente zu und ermittelte die mittlere Flächenreduktion.

Berücksichtigung fanden das anterolaterale, anterobasale, posterolaterale und septale Ventrikelsegment.

2.2.6. Koronarweite und Stenosegrad

Zur Vermessung von Koronarstenosen wurde pro Patient die hochgradigste, in beiden biplan simultan aufgezeichneten Projektionsebenen, auswertbare Stenosierung herangezogen. Das Abbild einer 1:10 vergrößerten Darstellung der Stenose wurde digitalisiert und der sowohl prae- wie poststenotische Durchmesser und minimale Stenosequerschnitt rekonstruiert entsprechend der Methode nach Kirkeeide et al. (19).

Ausgewertet wurde jeweils in Ventrikeldiastole. Für die exakte Vergleichbarkeit der Gefäße bzw. Stenosen wurde der Gefäßverlauf möglichst 10 cm prae- und poststenotisch abgezeichnet. Durch das Aufsuchen des Bildes mit deckungsgleichem Gefäßverlauf konnte man den gleichen Zeitpunkt der Angiographien vor und nach Nifedipingabe ermitteln. Projektionsbedingte oder zyklusbedingte Veränderungen der Gefäßkontur ließen sich durch dieses Vorgehen ausschließen.

Zur quantitativen Eichung wurde der bekannte Katheterdurchmesser von 2,2 mm benutzt.

Zur Bestimmung der interindividuellen Schwankungsbreite wurde die Auswertung von zwei unabhängigen Beobachtern durchgeführt. Die Regressionskonstanten der Regressionsanalyse aus beiden Auswertungen schwankte für die Gefäßdurchmesser zwischen 0,990 bis 0,996 und für den Stenosegrad zwischen 0,996 bis 0,997.

2.2.7. Statistik

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach dem gepaarten t-Test nach Student. Die Mittelwerte sind jeweils als $\bar{x} \pm$ Standardabweichung (SD) angegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1. Herzfrequenz, Drucke im großen und kleinen Kreislauf

3.1.1. Herzfrequenz

Die mittlere Ausgangsherzfrequenz vor Nifedipingabe betrug 70,6 ± 2,65 Schläge/min. Bereits nach fünf Minuten intravenöser Nifedipininfusion zeigte sich ein signifikanter Anstieg auf 77,5 ± 2,5 Schläge/min. Ein Maximum von 79,4 ± 2,5 Schläge/min ließ sich nach zehn Minuten am Ende der Nifedipinaufsättigungsphase verzeichnen. Im Verlauf der weiteren Infusionsperiode blieb die Herzfrequenz signifikant zwischen 74 - 77 Schlägen/min erhöht (Abb. 2 und Tab. 1).

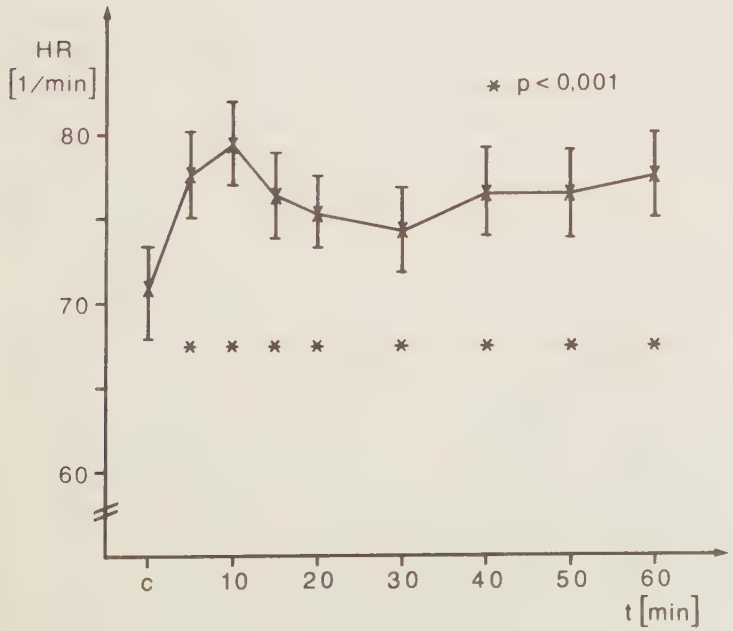

Abb. 2: Verlauf der Herzfrequenz vor (C) während 60 minütiger Nifedipininfusion (MW ± SD, n = 16)

	C	N	P
Herzfrequenz (1/min)	70,6 ± 10,6	77,5 ± 10,4	0,001
PA-Druck systolisch (mm Hg)	21,4 ± 6,6	20,1 ± 5,2	n.s.
PA-Druck diastolisch (mm Hg)	9,9 ± 3,5	6,4 ± 2,3	0,001
PA-Druck mittel (mm Hg)	14,2 ± 4,0	11,1 ± 3,0	0,001
LV-frühdiastolischer Druck (mm Hg)	4,6 ± 3,0	2,8 ± 1,7	n.s.
LV-enddiastolischer Druck (mm Hg)	11,1 ± 5,1	6,0 ± 2,3	0,001
LV-systolischer Druck (mm Hg)	131,9 ± 15,3	117,3 ± 18,6	0,001
Ao-Mitteldruck (mm Hg)	94,4 ± 13,6	85,8 ± 15,0	0,01
LV-Enddiastolischer Volumenindex (ml/m^2)	94,4 ± 16,7	79,4 ± 17,1	0,001
LV-Endsystolischer Volumenindex (ml/m^2)	34,2 ± 9,3	27,2 ± 10,4	0,001
LV-Schlagvolumenindex (ml/m^2)	59,8 ± 13,2	52,3 ± 12,9	0,02
LV-Ejektionsfraktion (%)	63,2 ± 7,8	66,2 ± 9,4	0,05
LV-positives dp/dt_{max} (mm Hg/sec)	1555,0 ± 123	1495,0 ± 102	n.s.
LV-negatives dp/dt_{max} (mm Hg/sec)	1524,0 ± 144	1503,0 ± 229	n.s.
p/ V diastolisch (mm Hg/ml)	0,351 ± 0,221	0,067 ± 0,018	0,001
(msec)	96,0 ± 13,4	73,1 ± 9,6	0,001
Maximale diastolische Volumenzunahme (ml/sec)	333,6 ± 152,2	442,4 ± 201,6	0,01
Flächenreduktion der Stenose (%)	84,9 ± 12,5	80,1 ± 17,2	n.s.
Gefäßdurchmesser praestenotisch LAO (mm)	0,237 ± 0,057	0,246 ± 0,061	n.s.
Gefäßdurchmesser poststenotisch LAO (mm)	0,227 ± 0,057	0,224 ± 0,064	n.s.

Tab. 1: Mittelwerte ± SD der erhobenen Daten vor (C) und nach 60 minütiger Nifedipininfusion (N) (n.s. = nicht signifikant)

3.1.2. Mittlerer Pulmonalarteriendruck

Der mittlere Pulmonalarteriendruck fiel gering statistisch signifikant von 14,3 ± 4,0 mm Hg auf 11,1 ± 3,01 mm Hg ab. Dieser Abfall ist zurückzuführen auf eine Verminderung des diastolischen Pulmonalarteriendruckes von 9,9 ± 3,5 mm Hg auf 6,4 ± 2,3 mm Hg. Systolisch ließ sich keine signifikante Änderung des Pulmonalarteriendruckes feststellen (s. Tab. 1).

3.1.3. Systolischer linksventrikulärer Druck

Der systolische linksventrikuläre Druck betrug vor Nifedipingabe im Mittel 131,9 ± 3,9 mm Hg. Bis zur dreißigsten Minute unter Nifedipininfusion sank der linksventrikuläre Druck ab in einen Bereich von 119,1 ± 4,6 mm Hg und blieb bis zum Ende der Infusionsperiode auf diesen signifikant erniedrigten Werten. Somit werden 71 % des gesamten Blutdruckabfalls bereits nach 10 minütiger Nifedipingabe erreicht. Auffallend ist die zeitliche Konkordanz mit der ebenfalls während der ersten zehn Minuten zu beobachtenden ansteigenden Herzfrequenz (s. Abb. 3 und Tab. 1).

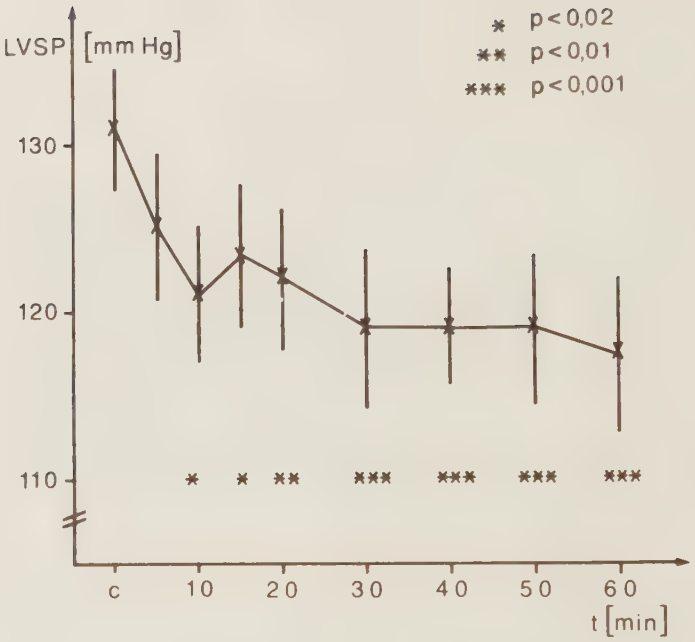

Abb. 3: Systolischer linksventrikulärer Druck (LVSP) vor (C) und im Verlauf einstündiger Nifedipininfusion (MW ± SD, n = 16)

3.1.4. Mittlerer Aortendruck

Bei der Messung des mittleren Aortendruckes läßt sich ein kontinuierlicher Abfall während der einstündigen Nifedipininfusion beobachten. Er fiel bei Ausgangswerten von 94,4 ± 13,6 mm Hg signifikant auf 85,8 ± 15,00 mm Hg ab. Signifikant unterschiedliche Werte zum Kontrollwert traten jedoch erst nach 30 Minuten Nifedipininfusion auf (s. Abb. 4 und Tab. 1).

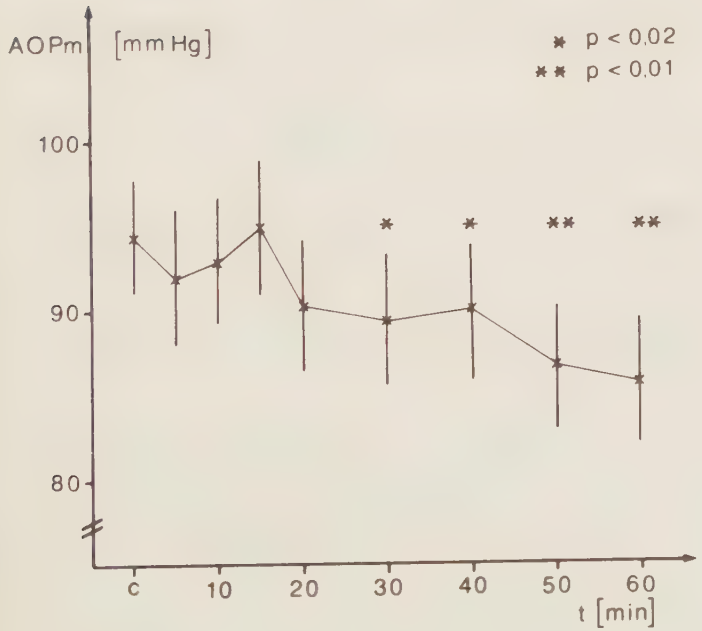

Abb. 4: Mittlerer Aortendruck (AOPm) vor (C) und während 60 Minuten Nifedipindauerinfusion (MW ± SD, n = 16)

3.1.5. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Abfall von 11,1 + 5,1 mm Hg auf 6,0 ± 5,7 mm Hg (s. Tab. 1). Dabei ließen sich zum Ausgangswert signifikant unterschiedliche Werte nach 15 minütiger Nifedipininfusion feststellen. Danach fiel der LVEDP kontinuierlich bis zum angegebenen Minimalwert ab (s. Abb. 5). Den stärksten Druckabfall konnte man bei Patienten mit erhöhtem LVEDP registrieren. Bei Patienten mit Auswangswerten von größer gleich 12 mm Hg (n = 7) fiel der LVEDP von 15,6 ± 4,4 auf 6,7 ± 2,9 mm Hg nach einstündiger Nifedipininfusion. Der Druckwert war bei allen Patienten nach der Infusionsperiode auf weniger als 12 mm Hg abgesunken. Ebenfalls konnte man bei Patienten mit einem LVEDP

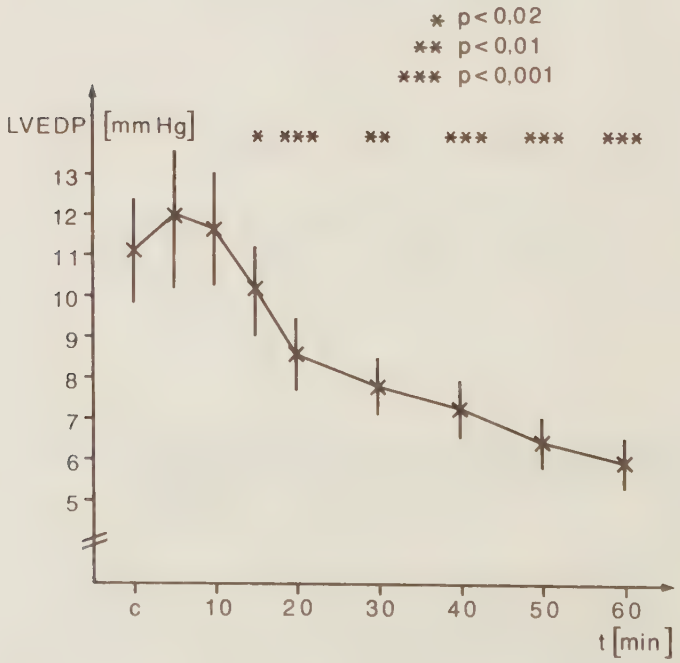

Abb. 5: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) vor (C) und im Verlauf der 60 minütigen Nifedipininfusion (MW ± SD, n = 16)

unter 12 mm Hg (n = 9) einen signifikanten Druckabfall von 7,66 ± 1,87 mm Hg auf 5,44 ± 1,66 mm Hg beobachten; er fiel jedoch im Vergleich zu Patienten mit primär erhöhtem LVEDP mit 29 % : 57 % wesentlich geringer aus.

3.1.6. Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit des LVEDP

Bei der Registrierung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) des linksventrikulären Druckes konnte im Verlauf der gesamten Infusionsperiode keine signifikante Änderung festgestellt werden (s. Tab. im Anhang).

3.2. Ventrikelvolumina und globale Funktionsparameter

Der enddiastolische Volumenindex vor Nifedipininfusion betrug im Mittel 94,5 ± 17,3 ml/m²; nach Nifedipininfusion war er signifikant auf 79,4 ± 17,7 ml/m² abgesunken. Gleichfalls konnte eine signifkante Verminderung des endsystolischen Volumenindexes von 34,1 ± 9,6 ml/m² auf 27,1 ± 10,8 ml/m² gemessen werden. Entsprechend fiel auch der Schlagvolumenindex von 59,5 ± 13,7 ml/m² auf 52,4 ± 7,2 ml/m² ab. Die Ejektionsfraktion stieg signifikant von 63,3 ± 8,0 % auf 66,3 ± 9,8 %.

Vor Nifedipininfusion wiesen 4 der 16 Patienten einen EDVI von unter 90 ml/m² auf. Nach der einstündigen Infusionsperiode zeigten 12 von 16 Patienten einen EDVI von unter 90 ml/m² (s. Abb. 6 und Tab. 1).

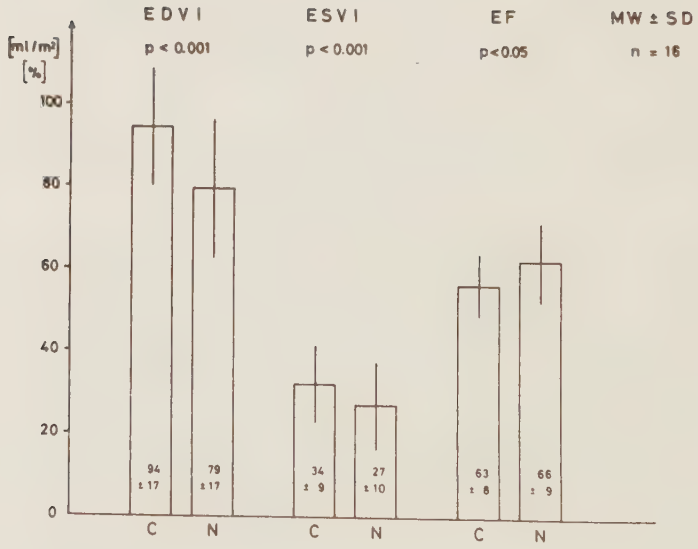

Abb. 6: Volumenindices. Mittelwerte des enddiastolischen Volumenindexes (EDVI), endsystolischen Volumenindexes (ESVI) und der Ejektionsfraktion (EF) vor (C) und nach einstündiger Nifedipininfusion (N).

3.3. Regionale Wandfunktion

Signifikante Veränderungen der regionalen Wandfunktion konnten nicht beobachtet werden. Sowohl in Arealen, die durch ein stenosiertes Gefäß versorgt werden und in denen bisher nach EKG-Kriterien kein Infarktereignis nachgewiesen werden konnte, als auch in normal perfundierten Gebieten kam es zu keiner Verbesserung der Kontraktionsamplitude. Ebenfalls ließ sich in Gebieten, in denen nach EKG-Kriterien ein Infarkt bereits stattgefunden hatte mit den erwartungsgemäß geringsten Wandmotilitäten, keine Veränderung der regionalen Funktion feststellen (s. Tab. 2 und Tab. 3).

Pat.	ant.lat.		basal		post.lat.		septal	
Nr.	C	N	C	N	C	N	C	N
1	38	46	20	28	45	36	38	27
2	27	41	44	61	56	46	46	46
3	39	58	68	66	31	40	86	62
4	42	60	86	84	52	60	62	72
5	30	38	48	56	49	41	43	47
6	44	37	53	66	44	42	56	69
7	50	33	66	70	37	40	35	47
8	43	65	75	62	55	68	55	89
9	49	45	68	66	40	41	49	50
10	62	56	80	80	48	52	45	48
11	45	36	64	54	38	50	41	54
12	22	39	48	50	48	60	65	59
13	34	22	53	42	38	44	50	60
14	54	41	71	65	67	59	80	61
15	44	40	34	31	44	28	50	38
16	33	47	79	76	74	79	89	83
$\bar{x} \pm$	41,0	44,0	59,8	59,8	47,9	49,1	55,6	57,0
SD	± 2,6	± 2,8	± 4,5	± 4,0	± 2,8	± 3,3	± 4,2	± 4,0

Tab. 2: Regionale Wandfunktion. Einzelwerte der mittleren systolischen Flächenreduktion des entsprechenden Wandsegmentes vor (C) und nach 60 min Nifedipininfusion (N).

	Regionale systolische Flächenreduktion (%)		
	vor N	nach N	
Stenose + Infarkt	44,2 ± 2,3	47,8 ± 3,2	n.s.
Stenose + Ø Infarkt	52,3 ± 2,6	53,1 ± 2,6	n.s.
Ø Stenose + Ø Infarkt	58,4 ± 5,7	57,9 ± 4,7	n.s.

Tab. 3: Regionale systolische Flächenreduktion in Wandarealen, die von stenosierten oder nicht stenosierten Gefäßen versorgt werden vor und nach Nifedipingabe (N).

3.4. Diastolische Funktionsparameter

Die diastolische Compliance (dp/dV) während des enddiastolischen Druckanstieges lag vor Nifedipingabe mit 0,351 ± 0,221 mm Hg/ml im deutlich pathologischen Bereich. Diese Werte sanken nach einstündiger Nifedipininfusion auf 0,067 ± 0,018 mm Hg/ml im Mittel ab. Keine signifikanten Veränderungen ergaben sich beim frühdiastolischen Druck (s. Abb. 7 und Tab. 1).

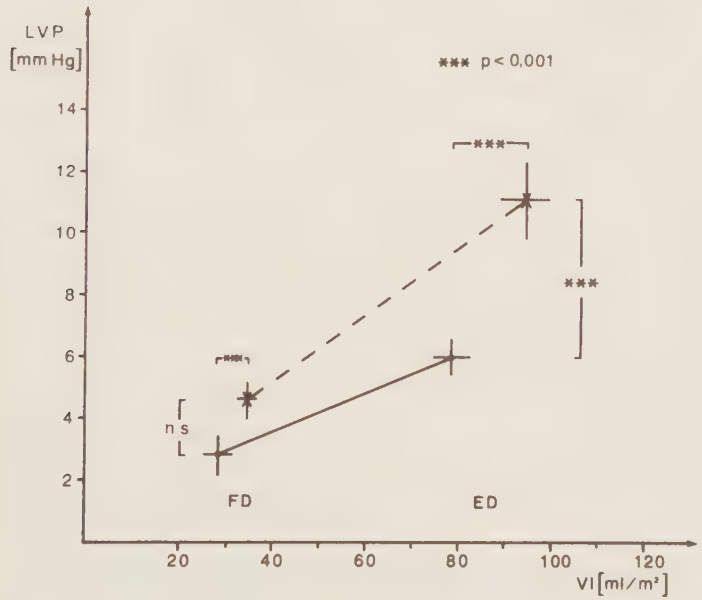

Abb. 7: Frühdiastolischer Druck - frühdiastolischer Volumenindex (FD) und enddiastolischer Druck - enddiastolischer Volumenindex (ED) vor (- - -) und nach (——) Nifedipininfusion. Nifedipin führt zu einer Abflachung und Linksverschiebung der Druck-Volumen-Kurve.

Bei der Bestimmung der maximalen Druckabfallsgeschwindigkeit (dp/dt_{min}) konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede vor und nach Nifedipingabe berechnet werden (s. Tab. 1).

Die Zeitspanne von Beginn der Relaxation bis zum Erreichen des maximalen Druckabfalls (τ) verkürzte sich dagegen signifikant von 93,3 ± 13,8 msec auf 73,1 ± 9,6 msec. Dies kann kein Effekt der Herzfrequenzsteigerung sein, die unter Nifedipin bereits nach 5 Minuten signifikant erhöhte Werte aufweist, da eine Verkürzung von τ erst nach 15 Minuten signifikant wird und weiter kontinuierlich bis zum Ende der Infusionsperiode sinkt (s. Abb. 8).

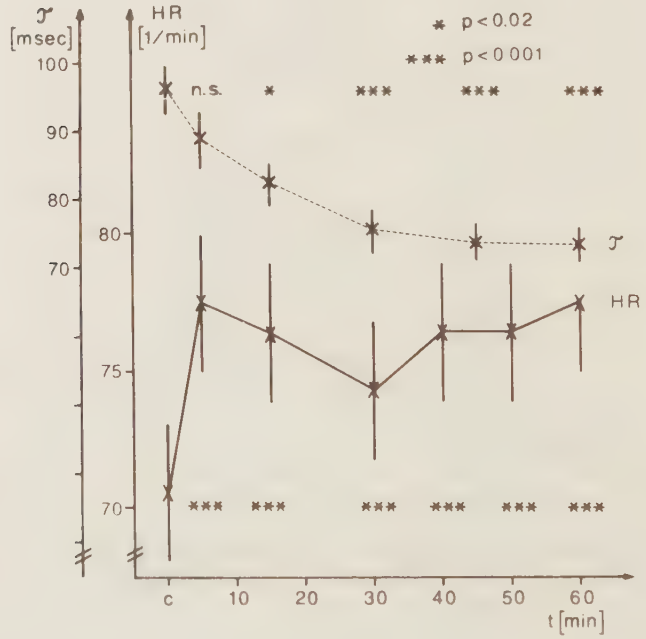

Abb. 8: Herzfrequenz (HR) und Zeitspanne von Beginn der Relaxation bis zum Erreichen des maximalen Druckabfalls (τ) während der 60 minütigen Nifedipininfusion. Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert bei HR nach 5 min, bei τ nach 30 min.

Die maximale Volumenzunahme des linken Ventrikels, gemessen als Volumendifferenz innerhalb von 20 msec in ml/sec, zeigte einen signifikanten Anstieg von 33,6 ± 152,2 ml/sec auf 442,4 ± 201,6 ml/sec (s. Tab. 1).

3.5. Koronararterien

Die intravenöse Nifedipininfusion konnte keine signifikante Änderung der prae- oder poststenotischen Gefäßdurchmesser bewirken. Auch im Bereich der Stenose ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert feststellen. Entsprechend blieb die durch die Stenose hervorgerufene Flächenreduktion des Gefäßquerschnittes mit 84,9 $\pm$ 12,5 % vor Nifedipingabe und 80,1 $\pm$ 17,2 % nach Nifedipingabe im nicht signifikanten Bereich (s. Tab. 4 und 5).

Pat. Nr.	Ø proximal (mm)		Ø Stenose (mm)		Ø distal (mm)		Ø Reduktion (%)		Flächenreduktion (%)	
	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
1	0,178	0,148	0,053	0,065	0,205	0,222	72,2	65,0	87,2	83,3
2	0,179	0,234	0,119	0,138	0,239	0,260	43,4	44,5	65,8	58,6
3	0,313	0,298	0,100	0,115	0,240	0,224	64,0	56,1	88,7	85,9
4	0,287	0,282	0,097	0,080	0,255	0,307	64,5	72,8	86,5	94,2
5	0,286	0,292	0,039	0,052	0,141	0,148	81,7	75,5	98,3	96,0
6	0,219	0,233	0,149	0,171	0,306	0,230	43,2	25,9	66,4	50,0
7	0,173	0,167	0,063	0,061	0,155	0,130	61,5	59,4	84,4	78,8
8	0,264	0,313	0,084	0,071	0,278	0,273	69,0	75,8	91,5	94,0
$\bar{x}$ ±	0,237	0,246	0,088	0,094	0,227	0,224	62,4	59,3	84,9	80,1
SD	±0,057	±0,061	±0,036	±0,043	±0,057	±0,060	±13,3	±17,3	±12,5	±17,2

Tab. 4: LAO-Projektion. Einzelwerte der Gefäßdurchmesser proximal, distal und im Bereich der Stenose und daraus errechnete Durchmesser- und Flächenreduktion durch die Stenose vor (C) und 60 min nach Nifedipininfusion (N).

Pat. Nr.	Ø proximal (mm)		Ø Stenose (mm)		Ø distal (mm)		Ø Reduktion (%)		Flächenreduktion (%)	
	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
1	0,212	0,192	0,018	0,068	0,132	0,113	88,2	46,7	97,2	83,3
2	0,182	0,236	0,121	0,172	0,217	0,227	38,3	25,5	65,8	58,6
3	0,275	0,276	0,081	0,084	0,236	0,246	70,3	68,7	88,7	85,9
4	0,265	0,290	0,095	0,066	0,232	0,327	65,6	78,4	86,5	94,2
5	0,339	0,307	0,030	0,049	0,250	0,267	89,2	82,7	98,3	96,0
6	0,283	0,271	0,133	0,168	0,185	0,221	34,0	26,1	66,4	50,0
7	0,132	0,132	0,051	0,061	0,116	0,099	65,0	54,5	84,4	78,8
8	0,242	0,234	0,077	0,067	0,315	0,306	73,3	78,4	91,5	94,0
$\bar{x}$ ±	0,241	0,242	0,076	0,092	0,210	0,226	65,5	57,6	84,9	80,1
SD	±0,074	±0,056	±0,041	±0,049	±0,065	±0,089	±20,3	±25,0	±12,5	±17,2

Tab. 5: RAO-Projektion. Einzelwerte der Gefäßdurchmesser proximal, distal und im Bereich der Stenose und daraus berechnete Durchmesser- und Flächenreduktion durch die Stenose vor (C) und nach 60 min Nifedipingabe (N).

4. DISKUSSION

4.1. Einfluß von intravenösem Nifedipin auf Hämodynamik und Kontraktilität

Ebenso wie nach oraler Gabe (13, 15, 20, 21), kommt es auch nach der systemischen Applikation von Nifedipin zu einer Senkung der Druckwerte im großen Kreislauf. Der systolische Aortendruck fällt bereits wenige Minuten nach Nifedipingabe ab, die Abnahme des aortalen Mitteldruckes wird nach 30 Minuten signifikant. Die Senkung des systolischen Ventrikeldruckes um ca. 10 % ist verbunden mit einer ca. 10 % reflektorischen Steigerung der Herzfrequenz. Das Druck-Frequenzprodukt als Parameter des myokardialen Sauerstoffbedarfes bleibt somit nahezu konstant. Eine Änderung der linksventrikulären Kontrakttilität, gemessen am maximalen positiven dp/dt, wird nicht beobachtet. Parenterale Nifedipingabe führt daher zwar zu einer Senkung der Nachlast des Herzens, jedoch nicht zu einer entscheidenden Änderung des myokardialen Sauerstoffbedarfes (29).

Auf den kleinen Kreislauf wirkt intravenöses Nifedipin nur gering. Keinen Einfluß zeigt Nifedipin auf die systolischen Drucke der Arteria pulmonalis. Die geringe Abnahme der Pulmonalarterienmitteldrucke ist bedingt durch die Senkung des diastolischen Pulmonalarteriendruckes. Diese Veränderungen finden sich auch bei oraler Gabe (13, 21) und sind Folge einer Senkung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck wird nicht nur durch die Nachlast und die Vorlast bestimmt, sondern auch durch die Volumendehnbarkeit, gemessen als dp/dV (linksventrikuläre Compliance) (11, 33). Da die Senkung des enddiastolischen Druckes erst nach 15 Minuten signifikant erniedrigte Werte zeigt, um dann kontinuierliche abzusinken, die Abnahme der Nachlast jedoch bereits nach 5 Minuten eintritt und die Vorlast nach Nifedipingabe nur unwesentlich vermin-

dert ist (13, 21), dürfte für die Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes die Änderung der linksventrikulären Compliance von entscheidender Bedeutung sein.

4.2. Änderung der diastolischen Druck-Volumenbeziehung

Einfluß auf die linksventrikuläre Compliance haben sowohl die Wandspannung, die Dicke des Ventrikelmyokards sowie Myokardischämie und -hypoxie (22, 26).

Durch Bestimmung der diastolischen Druck-Volumenbeziehung werden die wesentlichen Determinanten der ventrikulären Compliance erfaßt (33). Nach Strauer (33) beträgt der Quotient aus dp/dV bei Normalpersonen ca. 0,1 mm Hg/ml und steigt bei Patienten mit Aortenstenose oder hypertropher obstruktiver Cardiomyopathie auf Werte von 0,34 bis 0,45 mm Hg/ml.

Patienten mit instabiler Angina pectoris wiesen einen deutlich pathologischen Wert von 0,35 $\pm$ 0,22 mm Hg/ml auf. Die große Streubreite bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung läßt sich durch die große Inhomogenität bezüglich des Ausmaßes ischämischer oder auch infarzierter Areale erklären. Ein Normalwert von 0,1 mm Hg/ml konnte lediglich bei einem Patienten gefunden werden, bei dem es nach Nifedipingabe nicht zu einer Änderung der Druck-Volumenbeziehung kam. Bei allen übrigen Patienten wurden vor Nifedipingabe, teils bei normalen enddiastolischen Drucken, deutlich pathologische Werte der ventrikulären Dehnbarkeit festgestellt. Nach intravenöser Nifedipingabe normalisierte sich dp/dV.

Somit scheint die Änderung der linksventrikulären Compliance eine wesentliche Ursache für die Senkung des enddiastolischen Druckes darzustellen.

Ferner bewirkt Nifedipin eine Änderung der Relaxation (27). Im Gegensatz zur Studie von Ludbrook (21) ändert sich die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (dp/dt_{min}) nicht. Die Zeit

bis zum Erreichen des maximalen Druckabfalls (τ) verkürzt sich jedoch signifikant. τ fällt kontinuierlich ab und zeigt erst nach 15 Minuten signifikant veränderte Werte. Die Verkürzung von τ kann deshalb nicht durch eine Änderung der Herzfrequenz bedingt sein, und damit der Diastolendauer, da diese bereits nach 5 Minuten signifikant erhöhte Werte aufweist und während der restlichen Infusionsperiode auf diesem Niveau verbleibt. Deutlich wird die beschleunigte Relaxation auch im maximalen Volumeneinstrom, der um 30 % von 334 $\pm$ 152 ml/sec auf 442 $\pm$ 202 ml/sec zunimmt bei einer nur 10 % Steigerung der Herzfrequenz.

4.3. Effekt von intravenösem Nifedipin auf die regionale und globale Funktion

Für die Beurteilung der regionalen Wandfunktion wurde die systolische Flächenreduktion von jeweils 90 Radialsegmenten in je zwei Ebenen als Parameter analysiert. In denjenigen Radialsegmenten, die von einem stenosierten Gefäß versorgt wurden und in einem nicht infarzierten Myokardareal lagen, fand sich nach Nifedipin keine Änderung der regionalen Wandbewegung. Damit kommt es nach intravenöser Nifedipingabe also nicht zu einer morphologisch sichtbaren Kontraktionsverbesserung in ischämischen Arealen. Auch Gebiete, die von einem nicht stenosierten Gefäß versorgt wurden oder Areale, in denen ein Infarktereignis bereits stattgefunden hatte, konnten in ihrer Kontraktilität nach Nifedipingabe nicht verbessert werden.

Die geringfügige Zunahme der Ejektionsfraktion um 5 % läßt sich daher nicht auf eine Verbesserung der regionalen Wandmotilität zurückführen. Sie ist bedingt durch die, im Verhältnis zur Abnahme des Schlagvolumens, stärkere Verminderung des enddiastolischen Volumens. Die Reduktion des Schlagvolumens von 11 % bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen ist Ausdruck der kompensatorisch erfolgten Herzfrequenzsteigerung unter Nifedipingabe. Das enddiastolische Volumen nimmt um 16 % ab.

Intravenöse Nifedipingabe führt also bei Patienten mit instabiler Angina pectoris weder zu einer wesentlichen Änderung der regionalen noch der globalen Funktion.

4.4. Myokarddurchblutung

Intravenöse Nifedipingabe bewirkt eine geringfügige Zunahme des Koronarsinusflusses (3, 15), die, wie Kaltenbach et al. (15) zeigen, nur von kurzer Dauer ist. Nach oraler Applikation nimmt nach Jansen et al. (13) die Myokarddurchblutung zu; es ist jedoch nicht bekannt, wie lange dieser Effekt bestehen bleibt. Dagegen wird nach intrakoronarer Nifedipingabe eine deutliche Zunahme des Koronarsinusflusses beobachtet (15, 29, 34). Karsch et al. (18) stellten nach intrakoronarer Nifedipininjektion eine Lumenzunahme der epikardialen Gefäße mit einer resultierenden Abnahme des Stenosegrades fest. Hohe lokale Konzentrationen von Nifedipin bewirken demnach eine Vasodilatation im Bereich der Herzkranzgefäße, die mit einer Zunahme des Koronarflusses verbunden ist.

Unter intravenöser Nifedipingabe läßt sich weder eine signifikante Lumenzunahme der Koronargefäße noch eine Lumenzunahme im Bereich einer Stenose nachweisen, wenngleich im Einzelfall intravenöses Nifedipin zu einer Abnahme des Stenosegrades führen kann. Schanzenbächer et al. (28) konnte bei Patienten mit exzentrischen Koronarstenosen selbst nach oraler Nifedipingabe eine Änderung des Stenosequerschnittes nachweisen. So scheint intravenöses Nifedipin eine "dynamische Stenose" im Einzelfall durchaus positiv beeinflussen zu können. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ließen sich jedoch keine signifikanten Veränderungen nachweisen. Da die durch intravenöse Nifedipingabe erreichte myokardiale Durchblutungssteigerung nur 5 Minuten anhält (15) und die von Jansen et al. (13) beschriebene Koronarflußsteigerung nicht von einer Zunahme der myokardialen Sauerstoffaufnahme begleitet ist, können die Funktionsänderungen des linken Ventri-

kels nicht durch eine verbesserte Sauerstoffversorgung erklärt werden.

4.5. Zusammenfassung

Intravenöse Nifedipindauerinfusion führt, ähnlich wie orale Gabe (13, 15, 20, 21), zu einer deutlichen Senkung der Nachlast des linken Ventrikels und einem damit verbundenen reflektorischem Anstieg der Herzfrequenz. Die Nachlastsenkung setzt bereits nach 5 Minuten ein und erreicht nach ca. 20 Minuten ein annäherndes Plateau. Sie scheint damit nicht die Ursache für die erhebliche Abnahme des enddiastolischen Füllungsdruckes des linken Ventrikels zu sein, die langsam kontinuierlich abfallend während der gesamten Infusionsperiode zu beobachten ist.

Die Normalisierung einer pathologisch erhöhten Steifigkeit, bei nur geringem Einfluß von Nifedipin auf die Vorlastbedingungen, scheint der Grund für diese diastolische Funktionsänderung zu sein. Die Steifigkeitsänderung scheint nicht die Folge einer antiischämischen Wirkung von Nifedipin zu sein, denn intravenöses Nifedipin bewirkt weder eine dauerhafte myokardiale Blutflußzunahme (3, 15), noch eine Verbesserung der systolischen regionalen Wandfunktion und des myokardialen Sauerstoffbedarfes (29).

Mechanismen, die die ventrikuläre Compliance auf zellulärer Ebene beeinflussen können, werden noch diskutiert (24, 26). Möglicherweise könnte ein direkt calciumantagonistischer Effekt durch Verminderung von Calciumüberladung im ischämischen Myokard (10, 31, 35) von Bedeutung sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In zahlreichen Studien ist die antianginöse Wirksamkeit von oralem Nifedipin bei Patienten mit stabiler Angina pectoris belegt. Nur wenig Erfahrung besteht dagegen mit der intravenösen Applikationsform.

Bei 16 Patienten mit instabiler Angina pectoris wurde im Rahmen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung 2 mg des Kalziumantagonisten intravenös innerhalb einer Stunde infundiert. Kontinuierliche Druckmessungen in 5 Minuten Abständen erfolgten im linken Ventrikel (Millar Katheter Tip Manometer), in der Aorta und der Arteria pulmonalis. Bestimmt wurden linksventrikulärer systolischer Druck (LVSP), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), Aortenmitteldruck (AoPm) und Pulmonalarteriendruck. Als Maß für die Ventrikelsteifigkeit (dp/dV) wurde der Druck-Volumen-Quotient berechnet. Ferner wurde die Zeit τ bis zum Erreichen des maximalen Druckabfalls (dp/dt_{min}) bestimmt. Aus biplanen Cineventrikulogrammen erhielt man mit Hilfe eines Computer-assistierten Auswerte-Programms den endsystolischen Volumenindex (ESVI), den enddiastolischen Volumenindex (EDVI), den Schlagvolumenindex (SVI) und die Ejektionsfraktion (EF). Ferner wurde die mittlere systolische Flächenreduktion des in Radialsegmenten aufgeteilten linken Ventrikels zur Bestimmung der regionalen Wandfunktion berechnet. Aus den Koronarangiographien ließ sich der Koronargefäßdurchmesser und die prozentuale Flächenreduktion der hochgradigsten und biplan auswertbaren Stenose ermitteln.

Intravenöse Nifedipingabe bewirkte eine Abnahme des systolischen linksventrikulären Druckes von 131,9 $\pm$ 15,3 auf 119,1 $\pm$ 10,6 mm Hg und des mittleren Aortendruckes von 94,4 $\pm$ 13,6 auf 85,8 $\pm$ 15,0 mm Hg. Die Herzfrequenz stieg von 70,6 $\pm$ 10,6 auf 77,5 $\pm$ 10,4 Schläge/min ohne Änderung des Druck-Frequenz-Produktes. Eine signifikante Verminderung der linksventrikulären Volumina wurde ebenfalls beobachtet. EDVI sank von

94,4 ± 16,7 auf 79,4 ± 17,1 ml/m^2, ESVI von 34,2 ± 9,3 auf 27,2 ± 10,4 ml/m^2. Die Ejektionsfraktion nahm geringfügig von 63,2 ± 7,8 auf 66,2 ± 9,4 % zu. Es konnte keine Verbesserung der regionalen Wandfunktion festgestellt werden. Weder in potentiellen Ischämiegebieten noch in normal perfundierten Gebieten ließ sich eine verbesserte Kontraktilität beobachten. Die Koronargefäßdurchmesser oder Stenosediameter änderten sich nach intravenöser Nifedipingabe nicht.

Auffallend war die ausgeprägte Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes von 11,5 ± 5,1 auf 6,0 ± 2,3 mm Hg, die langsam und kontinuierlich nicht zeitparallel zu der Nachlastsenkung stattfand. Ursache hierfür scheint die Normalisierung einer pathologisch erhöhten Ventrikelsteifigkeit mit einem Abfall des spätdiastolischen Druck-Volumen-Quotienten dp/dV von 0,35 ± 0,22 auf 0,07 ± 0,02 mm Hg/ml zu sein. Ein direkter myokardialer Effekt von Nifedipin im ischämischen Myokard mit Einfluß auf die ischämiebedingte Calciumüberladung wäre eine kausale Erklärung für dieses Ergebnis.

T A B E L L A R I S C H E R A N H A N G

Pat. Nr.	C	5 (min)	10 (min)	15 (min)	20 (min)	30 (min)	40 (min)	50 (min)	60 (min)
1	61	72	75	71	73	67	71	75	81
2	53	71	69	66	63	61	59	61	61
3	66	80	82	80	79	74	71	76	81
4	67	71	72	72	72	72	74	71	72
5	56	55	58	59	58	59	57	57	57
6	61	70	75	74	63	63	76	72	66
7	92	98	100	103	102	98	98	98	103
8	71	73	77	71	70	71	85	75	79
9	79	90	86	83	81	79	79	77	81
10	71	75	75	71	71	72	73	76	77
11	66	75	74	71	71	67	69	67	76
12	66	76	83	72	74	76	77	83	79
13	82	82	87	85	79	80	82	79	81
14	78	79	83	75	80	83	82	82	79
15	81	91	92	88	90	85	85	87	85
16	79	82	82	81	85	82	85	88	82
$\bar{x} \pm$	70,6	77,5	79,4	76,4	75,7	74,3	76,5	76,5	77,5
SD	±10,6	±10,0	± 9,8	±10,2	± 8,2	±10,1	±10,2	±10,2	±10,4

Einzelwerte der Herzfrequenz (1/min) vor (C) Nifedipininfusion und während der 60 minütigen intravenösen Applikation.

Pat. Nr.	C	5 (min)	10 (min)	15 (min)	20 (min)	30 (min)	40 (min)	50 (min)	60 (min)
1	136	126	132	131	125	110	108	108	108
2	126	144	140	136	138	142	140	136	124
3	148	144	121	126	132	136	142	146	142
4	152	128	126	124	132	124	122	120	120
5	106	92	90	90	94	96	96	100	92
6	123	132	128	128	119	105	110	105	104
7	138	120	126	128	108	120	112	108	112
8	140	136	128	128	132	134	128	128	140
9	131	125	110	112	108	113	115	114	125
10	124	102	102	106	111	100	104	100	100
11	104	113	106	104	93	89	89	100	95
12	123	120	127	122	123	116	121	123	116
13	131	112	110	121	116	122	112	118	112
14	144	138	139	139	142	131	124	125	125
15	113	114	111	112	110	106	105	107	102
16	155	159	155	167	169	162	145	162	161
$\bar{x} \pm$	131,9	125,3	121,9	123,4	122	119,1	119	118,7	117,3
SD	± 15,3	± 16,9	± 16,3	± 17,3	± 17	± 18,8	± 14,2	± 17,6	± 18,6

Einzelwerte des systolischen linksventrikulären Druckes (LVSP) vor (C) und während der einstündigen Nifedipin-Infusionsperiode.

Pat. Nr.	C	5 (min)	10 (min)	15 (min)	20 (min)	30 (min)	40 (min)	50 (min)	60 (min)
1	7	10	10	10	9	8	8	5	6
2	12	9	10	11	6	7	8	6	4
3	10	11	10	10	10	8	9	8	8
4	13	10	10	10	6	6	5	4	4
5	7	8	7	7	7	7	7	7	7
6	15	17	18	16	12	10	10	8	7
7	6	7	6	6	6	8	6	6	5
8	8	10	8	8	8	8	6	6	5
9	7	10	13	11	8	8	6	5	6
10	11	9	10	9	9	8	8	6	5
11	14	16	16	9	8	5	6	7	5
12	8	7	5	5	5	5	5	4	5
13	12	16	12	12	9	9	7	6	6
14	5	5	5	3	3	2	2	2	2
15	24	30	26	18	14	10	10	11	9
16	19	22	19	18	18	15	14	12	12
$\bar{x} \pm$	11,1	12,0	11,6	10,2	8,6	7,8	7,3	6,4	6,0
SD	$\pm$ 5,1	$\pm$ 6,7	$\pm$ 5,7	$\pm$ 4,3	$\pm$3,6	$\pm$2,8	$\pm$2,7	$\pm$2,5	$\pm$2,3

Einzelwerte des enddiastolischen linksventrikulären Druckes (LVEDP) vor (C) und während der einstündigen Nifedipingabe.

Pat. Nr.	C	5 (min)	10 (min)	15 (min)	20 (min)	30 (min)	40 (min)	50 (min)	60 (min)
9	1789	1782	1736	1736	1578	1579	1632	1578	1537
10	1421	1363	1421	1368	1421	1368	1263	1263	1263
11	1473	1842	1874	1637	1631	1579	1576	1579	1526
12	1684	1136	1336	1316	1316	1316	1336	1421	1421
13	1474	1474	1526	1526	1421	1395	1421	1368	1474
14	1520	1500	1540	1500	1540	1500	1500	1500	1500
15	1510	1450	1500	1650	1650	1600	1600	1550	1600
16	1571	1500	1571	1714	1714	1571	1700	1560	1560
$\bar{x} \pm$	1555	1506	1538	1548	1534	1488	1503	1477	1495
SD	± 123	± 224	± 217	± 162	± 136	± 113	± 152	± 116	± 102

Einzelwerte der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (dp/dt_{max} in mm Hg/sec) vor (C) und während 60 min Nifedipininfusion.

Pat. Nr.	C	5 (min)	15 (min)	30 (min)	45 (min)	60 (min)
9	1650	1750	1700	1720	1650	1650
10	1300	1250	1250	1150	1100	1100
11	1500	1500	1550	1500	1500	1500
12	1400	1420	1460	1430	1450	1400
13	1350	1500	1500	1500	1480	1470
14	1540	1500	1500	1500	1500	1500
15	1520	1520	1490	1480	1490	1490
16	1785	1628	1928	1928	1928	1920
$\bar{x} \pm$	1524	1508	1547	1526	1512	1503
SD	$\pm$ 144	$\pm$ 145	$\pm$ 197	$\pm$ 225	$\pm$ 229	$\pm$ 229

Einzelwerte der maximalen Druckabfallsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (dp/dt_{min} in mm Hg/sec) vor (C) und während der 60 minütigen Nifedipininfusionsperiode.

Pat. Nr.	C	5 (min)	15 (min)	30 (min)	45 (min)	60 (min)
9	90	70	80	75	75	80
10	90	92	80	75	80	70
11	85	80	75	60	60	60
12	120	120	95	90	88	85
13	90	95	90	85	75	80
14	115	100	100	85	80	80
15	88	78	75	75	72	70
16	90	75	65	60	65	60
$\bar{x} \pm$	96,0	88,8	82,5	75,6	74,4	73,1
SD	$\pm$13,4	$\pm$16,4	$\pm$11,6	$\pm$11,1	$\pm$ 9,6	$\pm$ 9,6

Einzelwerte der Zeit von Beginn der Relaxation bis zum Erreichen des maximalen Druckabfalls (τ in msec) vor Nifedipingabe (C) und während einstündiger Infusion.

Pat. Nr.	EDVI (ml/m²)		ESVI (ml/m²)		SVI (ml/m²)		EF (%)	
	C	N	C	N	C	N	C	N
1	94,0	72,5	39,0	29,5	55,0	41,0	58,5	56,5
2	95,0	62,0	45,0	28,0	50,0	37,0	52,5	59,6
3	116,0	98,5	38,0	24,5	78,0	74,0	67,0	75,0
4	94,0	72,5	20,0	14,5	74,0	58,0	78,7	80,0
5	110,5	105,0	44,0	42,5	66,5	63,0	60,2	60,0
6	93,0	81,5	36,0	31,5	57,0	50,0	61,3	61,3
7	72,0	51,0	24,5	18,5	47,5	32,5	65,9	63,7
8	84,5	51,0	19,0	8,5	65,5	42,5	77,5	83,3
9	57,0	70,0	20,5	23,0	35,0	47,0	61,4	67,1
10	96,5	66,0	40,5	16,5	56,0	39,5	58,0	60,0
11	93,0	78,0	35,0	28,0	58,0	50,0	62,4	64,1
12	74,5	88,5	30,5	17,5	43,5	61,0	58,4	68,9
13	101,0	83,5	36,5	22,0	64,5	61,0	63,5	73,0
14	95,5	89,0	38,5	37,5	52,0	51,5	54,0	57,5
15	118,0	101,5	49,5	51,5	68,0	50,0	58,0	50,5
16	116,0	99,5	30,0	21,0	86,0	78,5	74,5	78,5
$\bar{x}$ ±	94,4	79,4	34,2	27,2	59,8	52,3	63,2	66,2
SD	±16,7	±17,1	± 9,3	±10,4	±13,2	±12,9	± 7,8	± 9,4

Einzelwerte der Volumenindices vor Nifedipingabe (C) und nach der 60 min Infusion (N) mit enddiastolischer Volumenindex (EDVI), endsystolischer Volumenindex (ESVI), Schlagvolumenindex (SVI) und Ejektionsfraktion (EF).

Stenose-grad	Koronararterien			
	RCA	LCA	Riva	Rcx
total	3	-	-	3
subtotal	3	-	5	3
60 - 80 %	5	-	6	4
50 %	2	1	1	-
gesamt	13	1	12	10

Gefäßbefall und Stenosierungsgrad bei 16 Patienten mit instabiler Angina pectoris. RCA = rechte Koronararterie, LCA = linke Koronararterie, Riva = Ramus interventriculus anterior, Rcx = Ramus circumflexus.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1) AHA Grading Commitee (1975)
Clinical and arteriographic report.
Circulation 51: 5

2) ALISON HW, RUSSEL RO, MANTLE JA, KONCHONKOS NT, MORASKI RE, RACKLEY CE (1978)
Coronary anatomy and arteriography in patients with unstable angina pectoris.
Am J Cardiol 41: 204 - 209

3) AMENDE I, SIMON R, HOOD WP, HETZER R, LICHTLEN PR (1983)
Intracoronary Nifedipine in human beings: Magnitude and time course of changes in left ventricular contraction/relaxation and coronary blood flow.
JACC 2: 1141 - 1145

4) ATTERHOG JH, EKELUND LG, MELIN AL (1975)
Effect of nifedipine on exercise tolerance in patients with angina pectoris.
Eur J Clin Pharmacol 8: 125 - 130

5) BAYER R, KAUFMANN R, RODENKIRCHEN R, MANNHOLD R (1982)
Treatment of angina pectoris with calcium antagonists.
Herz 7: 203 - 210

6) CHAITMAN BR, WAGNIART P, PASTERNAC A, BREVERS G, SCHOLL IM, LAM J, METHE M, FERGUSON RI, BOURASSA MG (1984)
Improved exercise tolerance after propranolol, diltiazem or nifedipine in angina pectoris: Comparison at 1,3 and 8 hours and correlation with plasma drug concentration.
Am J Cardiol 53: 1 - 9

7) DODGE HT, SANDLER H, BAXLEY WA, HABLEY PR (1966)
Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume.
Am J Cardiol 18: 10

8) FOX KM, JONATHAN A, SELWYN AD (1981)
The use of propranolol and nifedipine in the medical management of angina pectoris.
Clin Cardiol 4: 125 - 129

9) FLECKENSTEIN A (1983)
History of Calcium Antagonists
Circ Res 2: 3 - 16

10) FLECKENSTEIN A, JANKE J, DÖRING HJ, LEDER O (1971)
Die intrazelluläre Überladung mit Kalzium als entscheidender Kausalfaktor bei der Entstehung nicht-coronarogener Myokardnekrosen.
Verh Dtsch Ges Kreisl-Forsch 37: 345 - 353

11) GAASCH, WH, COLE JS, QUINONES MA, ALEXANDER JK (1975)
Dynamic determinants of left ventricular diastolic pressure volume relations in man.
Circulation 51: 317

12) HUGENHOLTZ PE, MICHELS HR, SERRUYS PW, BROWER RW (1981)
Nifedipine in the Treatment of unstable angina, coronary spasm and myocardial ischemia.
Am J Cardiol 47: 163 - 173

13) JANSEN W, TAUCHERT M, HOMBACH W, NIEHUES B, BEHRENBECK DW, HILGER HH (1983)
Hämodynamische und koronare Wirkung verschiedener Kalziumantagonisten unter Ruhebedingungen.
Med Welt 34: 275 - 283

14) JUDKINS MP (1967)
Selective Coronary arteriography: A percutaneous transfemoral technique.
Radiology 89: 815

15) KALTENBACH M, SCHULZ W, KOBER G (1971)
Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration.
Am J Cardiol 44: 832

16) KARLINER IS, BOUCHARD RI, GAULT HG (1972)
Hemodynamic effects of angiographic contrast material in man: a beat-by-beat analysis.
Br Heart 34: 347

17) KARSCH KR, LAMM U, BLANKE H, RENTROP KP (1980)
Comparison of nineteen quantative models for assessment of localized left ventricular wall motion abnormalities.
Clin Cardiol 3: 123 - 128

18) KARSCH KR, NIEMCZYK P, VOELKER W, SEIPEL L (1984)
Dynamik der kritischen Stenose bei Patienten mit instabiler Angina pectoris.
Z Kardiol 73: 552 - 559

19) KIRKEEIDE RL, WUSTEN B, GOTTWIK M (1981)
Computer-assisted evaluation of angigraphic findings.
In Atherogenese, Pathophysiologie und Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit.
BREDDIN, U. Ed. Witzstreck, Baden-Baden, Köln, New York, pp 414 - 417

20) LICHTLEN PR, ENGEL HJ, WOLF R, AMENDE I (1980)
The effect of the calcium-antagonistic drug nifedipine on coronary and left ventricular dynamics in patients with coronary heart disease.
In: Calcium Antagonists ed. by Fleckenstein A, ROSKAMM H, Berlin, Springer Verlag, S. 270 - 281

21) LUDBROOK PA, TIEFENBRUNN AI, REED FR, SOBEL E (1982)
Acute hemodynamic responses to sublingual Nifedipine: Dependence on Left Ventricular Function.
Circulation 65: 489 - 497

22) MANN T, GOLDBERG Sm, MUDGE GH jr, GROSSMAN W (1979)
Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during Angina pectoris.
Circulation 59: 14

23) MOSKOWITZ RM, PICCINI PA, NACARELLI GV, ZELLS R (1979)
Nifedipine therapy for stable angina pectoris: preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response.
Am J Cardiol 44: 811 - 816

24) NAYLER WG, WILLIAMS A (1978)
Relaxation in heart muscle: some morphological and biochemical considerations.
Eur J Cardiol 7: Suppl 35

25) ROUSSEAU MF, VERITER C, DETRY, BRASSEUR L, POULHEUR H (1980)
Impaired early left ventricular relaxation in coronary artery disease: effect of intracoronary nifedipine.
Circulation 62: 764

26) ROSS J (1979)
Acute displacement of the diastolic pressure-volume curve of the left ventricle: Role of the pericardium and the right ventricle.
Circulation 59: 32

27) DE PONTI C, MAWN F, CILIBERTO, CARU B (1979)
Comparative effects of nifedipine, verapamil, isoorbide dinitrate and propranolol on exercise induced angina pectoris.
Eur J Cardiol 10: 47 - 58

28) SCHANZENBÄCHER P, GÖTTFERT G, KAHLES H, LITEBAU G, MAISCH B, RIEGER G, KOCHSIEK K (1984)
Wirkung von Nifedipin und Nitroglycerin auf die epikardialen Leitgefäße bei koronarer Herzkrankheit.
DMW 109: 656 - 660

29) SCHANZENBÄCHER P, LIEBAU G, DEEG P, KOCHSIEK K (1983)
Effect of intravenous and itnracoronary nifedipine on coronary blood flow and myocardial oxygen consumption.
Am J Cardiol 51: 712

30) SELDINGER SJ (1953)
Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography.
Acta Radiol (Stockh.) 39: 368

31) SHEN AC, JENNINGS RB (1972)
Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury.
Am J Path 67: 417 - 440

32) SONES FM, SHIREY (1962)
Cine coronary arteriography.
Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 31: 735

33) STRAUER BE, KRAMER H, AVENHAUS H, BOLTE H, LUDERITZ B, NEUBAUR J, RIECKER G (1975)
Hämodynamik, Volumina und Dehnbarkeit des linken Ventrikels bei 167 Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern.
Klin. Wschr 53: 961 - 974

34) VATNER SF, HINTZE TH (1982)
Effects of calcium-channel antagonist on large and small arteries in conscious dogs.
Circulation 66: 579 - 587

35) WROGEMANN K, PENA SD (1976)
Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell necrosis in muscle disease.
Lancet I: 672 - 674

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Karsch neben der Überlassung des Themas vor allem für die Betreuung und die stets gleichbleibende freundliche Ansprechbarkeit danken.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Mauser für die nette und immer hilfsbereite Unterstützung sowie seine wertvollen Anregungen, die er mir im Verlauf der Arbeit zuteil werden ließ.

Lebenslauf

Am 25.01.1960 bin ich, Stefan Wagner, als zweites Kind von Friedrich und Ilse Franziska Wagner in Köln geboren.

Nach 3-jähriger Volksschulzeit und 9-jähriger Gymnasialzeit im humanistischen Dilthey-Gymnasium in Wiesbaden legte ich am 20.06.1978 das Abitur ab.

Darauf erhielt ich die Einberufung zur Bundeswehr und leistete meinen Wehrdienst in Nienburg a.d. Weser ab, den ich am 30.06.1980 beendete.

Zum Wintersemster 1980/81 erhielt ich meinen Studienplatz für Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Das Physikum bestand ich nach Abschluß des Sommersemesters 1982. Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich von Mainz an die Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.

Von 1983-1985 arbeitete ich unter Herrn PD Dr. med. Karsch in der Medizinischen Klinik in Tübingen, Abteilung Innere Medizin III, an der vorliegenden Dissertation.

Nach bestandenem 2. Staatsexamen im August 1985 wechselte ich für das praktische Jahr nach Friedrichshafen. Dort schloß ich im Städtischen Krankenhaus am 10. November 1986 mit dem mündlichen Teil der Ärztlichen Prüfung mein Studium ab.

Druck Köhler Tübingen